Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Original article Open Access

Relevanța indicilor derivați din testele de laborator standard la pacienții cu tromboză venoasă superficială și profundă

Florin Bzovîi[1,2], Vasile Culiuc[1,2], Dumitru Casian[1,2], Ana Lupașco[1], Evghenii Guțu[1]
[1] Clinica Chirurgie Vasculară, Catedra Chirurgie Generală – Semiologie nr.3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „Nicolae Testemițanu";
[2] Secția Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Abstract.
VALUE OF INDICES DERIVED FROM STANDARD LABORATORY TESTS IN PATIENTS WITH SUPERFICIAL AND DEEP VEIN THROMBOSIS
Background: The clinical significance of biomarker-derived inflammatory/immune indices in patients with venous thrombosis of lower limbs is undefined. *Aim:* We aimed to evaluate the value of indices derived from routine laboratory tests performed at patients with acute superficial (SVT) or deep vein thrombosis (DVT). **Methods:** Laboratory data of patients with varicose veins complicated by SVT (n=17), DVT (n=30) and uncomplicated varicose veins ("control group"; n=30) were compared. **Results:** In isolated SVT of varicose tributaries the mean value of hematocrit (%) and leukocytes (x10^9/L) were significantly lower compared to the respective indices in patients with SVT involving the saphenous trunk – 38.73±2.97 *vs.* 43.01±3.37, and 5.95±1.4 *vs.* 8.22±1.45, respectively (p<0.05). Vise-versa, albumin-fibrinogen ratio (AFR) was significantly diminished in case of saphenous trunk thrombosis – 18.64±4.13 *vs.* 13.5±3.11 (p<0.05). Systemic immune-inflammation index (SII) was markedly elevated in SVT *vs.* "control group" – 838.51±768.9 *vs.* 343.46±36.64 (p<0.001). Comparing to "control group" we found significantly higher values of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and SII, but decreased values of lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet index (HALP) in cases of DVT – 3.11±3.09 *vs.* 7.55±4.95 (p<0.001), 343.46±36.64 *vs.* 2193.22±2647.2 (p<0.001), and 5.71±4.2 *vs.* 3.27±4.31 (p<0.05), 91.98±60.26 *vs.* 44.97±52.04 (p<0.01). **Conclusions:** Results of study demonstrate the significant modifications of biomarker-derived indices in patients with superficial or deep vein thrombosis and open new directions for research in this field.

Keywords: SUPERFICIAL VEIN THROMBOSIS, DEEP VEIN THROMBOSIS, LABORATORY TESTS

Introducere

Evenimentele trombotice ce implică sistemele venoase ale extremităților pelvine (superficial sau profund) se numără printre cele mai frecvente patologii vasculare și manifestă chiar un iminent pericol pentru viața pacienților prin complicațiile sale de caracter trombembolic [1]. Diagnosticul oportun urmat de inițierea cât mai precoce a tratamentului potrivit pentru fiece caz de tromboză venoasă pot diminua atât rata mortalității prin complicații precoce, cât și morbiditatea tardivă. Evaluarea imagistică cu

*Corresponding author: *Vasile Culiuc, Institutul de Medicină Urgentă, str. Toma Ciorbă 1, Chișinău, Republica Moldova; telefon: +373 79532309, e-mail:* vasile.culiuc@usmf.md
Received July 19, 2021; Accepted September 15, 2021; Published September 30, 2021
Citation: Bzovîi Fl., CuliucV., CasianD., Lupașco Ana, Guțu E. Value of indices derived from standard laboratory tests in patients with superficial and deep vein thrombosis. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2021; 17(3): 194 – 205. DOI:10.7438/JSURG.2021.03.06

Copyright: © 2021 Bzovîi Fl et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

utilizarea ultrasonografiei Doppler-duplex s-a consolidat actualmente drept *„standard de aur”* pentru identificarea bolilor venoase ale membrelor inferioare. De cealaltă parte, cu excepția D-dimerilor, rolul examenului de laborator în diagnosticul și prognozarea evoluției clinice a trombozelor venoase este puțin studiat.

Tromboza venoasă superficială (TVS) survenită la pacienții cu varice ale membrelor inferioare, cunoscută și ca „varicotromboflebită”, reprezintă o complicația evolutivă comună a bolii venoase cronice primare, cu factori de risc în mare parte similari cu cei implicați în patogeneza trombozei venoase profunde (TVP) [2]. În ultimele două decenii un rol tot mai important în declanșarea procesului trombotic i se atribuie inflamației peretelui venos [3]. Drept confirmare poate servi identificarea valorilor elevate ale unor astfel de markeri precum proteina C reactivă (PCR), interleukina 6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală α (TNF-α) în faza acută a TVS [2]. Totodată, aprecierea indicilor paraclinici respectivi, la fel ca și în cazul biomarkerilor cu semnificație pentru TVP, nu reprezintă o disponibilitate ubicuă în activitatea medicală cotidiană.

TVP se caracterizează prin manifestări clinice nespecifice, solicitând ca și următor pas în algoritmul de diagnostic testarea D-dimerilor. Cercetările științifice au pus în evidență o sensibilitate cumulativ estimată a testului de tocmai 96,1%, însă o specificitate joasă – 35,7%. Cu toate acestea, aprecierea D-dimerilor rămâne unica evaluare de laborator cost-eficientă și accesibilă pentru excluderea TVP în cazurile cu o probabilitate pre-test scăzută [4]. Chiar dacă la etapa de geneză, organizare sau rezoluție a trombului venos a fost dovedită implicarea diverșilor biomarkeri, cum ar fi PCR, selectina P și E, moleculele ICAM-1 și VCAM-1, metaloproteinazele matriceale MMP9 și MMP2, testarea de rutină a acestora nu este stipulată în recomandările comitetelor de experți și nici nu este accesibilă pe scară largă [5].

În practica oncologică, dar și la pacienții cu diverse procese inflamatorii cu scop de prognozare a evoluției bolii, riscului de survenire a complicațiilor sau eficacității tratamentului deseori se recurge la determinarea indicilor inflamatori/imuni derivați din biomarkeri: NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*; raportul neutrofile/limfocite), PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*; raportul trombocite/limfocite), LMR (*lymphocyte-to-monocyte ratio*; raportul limfocite/monocite) și alții [6]. Semnificația acestora la bolnavii cu tromboze venoase, în special la cei cu TVS, către moment nu este însă precizată. În contextul existenței unei interferențe între dereglările în sistemul de coagulare și modificările inflamatorii la bolnavii cu TVS/TVP în cadrul cercetării de față ne-am propus să evaluăm relevanța analizelor de laborator de rutină prelevate la internare (hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, coagulograma), dar și a unor indici/biomarkeri derivați ce pot fi ușor determinați în condițiile oricărei instituții medicale.

Material și metode

Studiul s-a desfășurat la baza clinică a Catedrei Chirurgie Generala – Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu” – Clinica Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova; în perioada septembrie 2020 – aprilie 2021, ca parte a proiectului de cercetare dedicat TVS (aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, nr.38/40 din 12.02.2018). Din baza electronică instituțională de date („SiaamS”) ale pacienților spitalizați în Clinică în

intervalul iulie 2019 – aprilie 2020 (10 luni) a fost preluată pentru ulterioară analiză statistică informația referitoare la aspectele demografice, anamnestice, clinice și paraclinice ale pacienților cu TVP și TVS pe fondal de varice preexistente. Valorile indicilor analizați obținute în cadrul celor două loturi au fost comparate între dânsele, dar și cu datele respective ale unui convențional „lot martor", constituit din pacienți spitalizați în aceiași perioadă pentru tratament chirurgical electiv cu boală varicoasă necomplicată (clasa clinică C2, conform clasificării *Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*) [7]. În cercetare nu au fost incluse cazurile cu TVP/TVS recurentă sau bilaterală, precum și cele cu examen de laborator la prezentare incomplet. Rezultatele investigațiilor de laborator efectuate la etapa de pre-spital, la fel, nu au fost considerate.

Constatarea TVS sau TVP, la fel ca și a refluxului venos patologic superficial în cazul bolnavilor cu boală varicoasă a fost documentată în toate observațiile în urma examenului imagistic prin ultrasonografie Doppler-duplex. Pentru a evita eventualele discrepanțe între rezultate legate de utilizarea diferitor dispozitive electronice și reactive în procesul evaluării de laborator a probelor de sânge venos periferic în cercetare au fost incluse doar cazurile în care examinările s-au realizat în condițiile aceluiași laborator clinic. Astfel, hemoleucograma s-a determinat cu ajutorul analizatorului „Yumizen H500", iar parametrii biochimici – cu „Pentra C400" (ambele utilaje produse de Horiba Medical, Horiba ABX SAS, Montpellier, Franța/Horiba Ltd., Kyoto, Japonia). În cadrul cercetării au fost evaluați următorii indici: hemoglobina (g/L), eritrocite ($x10^{12}$/L), hematocrit (%), trombocite ($x10^9$/L), leucocite ($x10^9$/L), neutrofile nesegmentate și segmentate ($x10^9$/L), limfocite ($x10^9$/L), monocite ($x10^9$/L), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH; mm/oră), protrombina după Quick (%), fibrinogen (g/L), albumina (g/L). Pentru toți pacienții, utilizând formulele publicate anterior, au fost deduși 9 biomarkeri derivați: NLR, PLR, LMR, AFR (*albumin-fibrinogen ratio*; raportul albumină/fibrinogen), PNI (*prognostic nutritional index*; 10 x albumina + 0,005 x limfocite), SII (*systemic immune-inflammation index*; trombocite x neutrofile/limfocite), SIRI (*systemic inflammation response index*; neutrofile x monocite/limfocite), AISI (*aggregate index of systemic inflammation*; trombocite x monocite x neutrofile/limfocite) și HALP (*index of hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet*; hemoglobina x albumina x limfocite/trombocite) [8].

Observațiile de TVS au fost repartizate în acord cu clasificarea Verrel-Steckmeier: I – tromboza trunchiului venos safenian fără implicarea valvelor joncționale din preajma venelor profunde; II – masele trombotice din lumenul venei safene (*magna* sau *parva*) se extind până la și implică valvele joncționale; III – extinderea apexului trombotic înspre lumenul venelor profunde prin intermediul joncțiunilor; IV – extinderea trombozei din lumenul safenelor spre sistemul venos profund prin intermediul venelor perforante incompetente [9]. În vederea testării acurateții prognostice a indicilor de laborator în TVS au fost comparate valorile biomarkerilor la bolnavii cu „răspuns favorabil" (retragerea apexului trombului) la tratament inițial anticoagulant cu respectivele în cazurile de progresare (extindere proximală) a trombozei în pofida tratamentului. Răspunsul la tratament, ce a inclus administrarea heparinelor fracționate în doze intermediare, a fost interpretat în baza rezultatelor ultrasonografiei Doppler-duplex în dinamică.

Cazurile de TVP au fost evaluate comparativ în interiorul lotului, în funcție de

atribuirea conform clasificării *Lower Extremity Thrombosis* (LET): clasa LET I (tromboza venelor gambei), clasa LET II (tromboza venei poplitee, femurale, femurale profunde, inclusiv extinderea apexului trombotic în lumenul venei femurale comune), clasa LET III (tromboza venei femurale comune, iliace externe, iliace comune), clasa LET IV (tromboza venei cave inferioare) [10].

Pentru stocarea datelor și aprecierea corelației între indicii parametrici s-a utilizat programul *Microsoft Excel®* (*Microsoft Office*, Microsoft Corp., Redmond, Washington, SUA). Analiza statistică s-a realizat cu ajutorul calculatorului online *MedCalc®* (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgia). Coeficientul de corelație Pearson (r) a fost interpretat în felul următor: r<0,2 – corelație foarte slabă, r=0,2-0,4 – slabă, r=0,41-0,6 – medie, r=0,61-0,8 – puternică, r=0,81-1 – foarte puternică. Valorile numerice sunt exprimate sub formă de medii acompaniate de deviația standard (±SD) sau mediană, urmată de indicarea intervalului intercuartil (IQR). Pentru compararea mediilor s-a utilizat testul t impar. Ratele au fost comparate cu ajutorul testului chi-pătrat (χ^2). Diferențele între indicatorii comparați au fost considerate veridice atunci când valoarea p a fost <0,05.

Rezultate

Indici relevanți de laborator în TVS

Au corespuns criteriilor de includere în studiu 17 pacienți cu TVS. Mediana vârstei bolnavilor a constituit 60 ani (IQR 25%-75% 46,5-70), cu valori cuprinse în intervalul 37-80 ani; bărbați – 5 (29,41%). Patologii cronice asociate (de la 1 până la 4) au fost documentate la 6 (35,2%) subiecți. Lotul studiat nu a inclus cazuri de TVS tip IV (Verrel-Steckmeier). Valorile celor mai demonstrativi indici de laborator și biomarker derivat în funcție de localizarea maselor trombotice – la nivel de vene subcutanate tributare *versus* trunchiuri safene, precum și în acord cu tipurile enunțate de clasificarea Verrel-Steckmeier sunt reflectate în tabelul I.

Tabelul I. Valorile medii ale indicilor de laborator în TVS corespunzătoare localizării maselor trombotice în acord cu clasificarea Verrel-Steckmeier

Indice	TVS vv.tributare	TVS vv.safene	TVS Verrel I	TVS Verrel II	TVS Verrel III
Nr. cazuri	8	9	5	2	2
Vârstă (ani)	59,38±16,57	59,44±10,86	59,8±7,01	55,5±24,75	62,5±9,19
Hematocrit (%)	38,73±2,97	43,01±3,37 *	42,9±4,33	43,8±3,68	42,5±0,71
Leucocite (x10^9/L)	5,95±1,4	8,22±1,45 †	7,94±1,09	7,85±2,47	9,3±1,7
Fibrinogen (g/L)	3,34±0,76	4,17±1,38	3,74±0,93	3,45±0,49	5,97±1,74
AFR	18,64±4,13	13,5±3,11 ††	13,6±1,86	17,32±1,05	9,44±0,38 **

* P = 0,014 (în raport cu valoarea premergătoare)
† P = 0,005 (în raport cu valoarea premergătoare)
†† P = 0,01 (în raport cu valoarea premergătoare)
** P = 0,009 (în raport cu valoarea premergătoare)

În raport cu localizarea maselor trombotice de-a lungul axului venos superficial (începând cu tromboza tributarelor și, în sens proximal, până la implicarea joncțiunii safeno-femurale) cele mai evidente corelații au existat pentru leucocite (r=0,64), fibrinogen (r=0,58) și hematocrit (r=0,46). Unii biomarkeri, caracteristici per general unui proces patologic mai avansat cu un prognostic mai rezervat, au avut valori predominant mai mari în cazurile TVS cu implicarea trunchiului

venei safene *versus* tromboza izolată a tributarelor: 3,72±5,71 *vs.* 2,04±0,94 – pentru SIRI; 866,51±1495,29 *vs.* 506,73±293,72 – pentru AISI.

La 4 bolnavi cu TVS, în pofida tratamentului conservator inițial, a fost identificată imagistic extinderea în dinamică a maselor trombotice de-a lungul axului venos superficial. Valorile medii ale indicilor de laborator stabiliți la internare în cadrul respectivului sublot contrapuse celor identificate la pacienții cu „răspuns favorabil" la medicația anticoagulantă (retragerea apexului) sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II. Date demografice și indici de laborator în subloturile TVS cu răspuns favorabil *versus* progresia trombozei după tratament conservator inițial

Indice	TVS cu răspuns favorabil la terapie conservatorie (n=13)	TVS cu extinderea (progresia) trombozei (n=4)	Valoarea P
Vârstă (ani)	59,67±14,86	62,5±7,33	NS
Bărbați	2 (15,38%)	3 (75%)	<0,05
Hematocrit (%)	40,13±3,5	43,8±3,74	=0,09
Leucocite (x10^9/L)	7,09±1,92	7,35±1,64	NS
Protrombina (%)	89,38±12,33	93,75±16,58	NS
Fibrinogen (g/L)	3,63±0,86	4,25±2,02	NS
AFR	16,21±4,14	14,99±5,73	NS

<u>Indici relevanți de laborator în TVP</u>

Lotul pacienților cu TVP a membrelor inferioare a inclus 30 de subiecți, cu vârstă cuprinsă între 33 ani și 89 ani, mediana – 65 ani (IQR 25%-75% 44-70); bărbați – 16 (53,33%). Unsprezece (36,66%) bolnavi au prezentat de la 1 până la 7 boli cronice concomitente. Observațiile au fost distribuite în acord cu clasificarea LET precum urmează: LET I – 2 (6,66%) cazuri, LET II – 6 (20%), LET III – 20 (66,66%) și LET IV – 2 (6,66%). Caracteristica indicilor de laborator în funcție de extinderea trombozei de-a lungul axului venos profund este prezentată în tabelul III.

Tabelul III. Valorile medii ale indicilor de laborator în TVP corespunzător claselor LET

Criteriu/indice	TVP LET I	TVP LET II	TVP LET III	TVP LET IV
Trombocite (x10^9/L)	233,5±25,98	223±127,24	277,95±117,22	304,5±109,6
Leucocite (x10^9/L)	5,7±1,7	8,11±1,64	9,77±3,84	12,8±4,38
VSH (mm/oră)	10±2,83	16±6,24	22,8±11,97	34±22,63
Fibrinogen (g/L)	2,35±0,07	4,29±0,47	4,18±1	4,8±2,26
Protrombină (%)	84,5±0,71	87,97±27,07	82,96±16,22	90,5±7,78
NLR	5,81±3,41	6,1±2,67	7,6±8,16	9,24±1,61
PLR	140,6±17,19	124,29±19,58	133,35±49,33	135,23±17,71
LMR	1,42±0,12	2,37±1,33	5,94±6,98	1,13±0,18
AFR	20,01±0,6	12,14±2,1 *	14,07±6,16	11,17±6,74
PNI	27,03±0,02	31,57±6,98	36,89±6,75	26,05±7,06 *
SII	2318,44±302,01	1337,24±1198,02	2716,02±4386,07	2900,98±1502,28
AISI	1011,26±290,6	986,89±1191,66	863,49±801,28	2320,78±1201,8 *
HALP	17,36±6,28	54,18±80,04	57,98±35,88	17,06±6,76
* p<0,05 în raport cu valoarea corespunzătoare clasei LET premergătoare				

La 16 (53,3%) pacienți au fost determinate valori normale ale trombocitelor. În același timp, tocmai în 6 (20%) cazuri TVP a survenit pe fondalul unei cantități scăzute

(<180x10^9/L) de plachete sangvine. Dealtfel, toate observațiile respective s-au referit la tromboza ilio-femurală (clasele LET II-III). Alți 8 (26,6%) bolnavi cu TVP s-au prezentat cu valori elevate (peste cea pragală, de 320x10^9/L) ale trombocitelor către momentul internării. În 75% din cazurile respective s-a diagnosticat TVP cu implicarea axului venos iliac.

O corelație pozitivă moderată a fost stabilită între clasele LET și valoarea VSH (*r*=0,59), precum și numărul de leucocite în ser (*r*=0,4). Valori cuprinse în limitele normei (4-9x10^9/L) ale leucocitelor în ser au fost constatate în 17 (56,66%) cazuri. Doar la un pacient s-a identificat leucopenie (3,8x10^9/L), pe când leucocitoza a fost pusă în evidență în 12 (40%) observații, cu un număr de leucocite în ser variind între 9,5 și 21,3 (x10^9/L). Valorile VSH au variat între 8 și 50 mm/oră. În funcție de normele corelate cu genul pacientului accelerarea VSH s-a stabilit în 7 (23,33%) cazuri.

Fibrinogenul plasmatic a fost peste valorile normei (>4 g/L) în 18 (60%) observații. În 13 (72,22%) dintre acestea s-a diagnosticat localizarea în segmentele iliofemurale a trombozei. În același timp între clasa LET a TVP și fibrinogenemie s-a constatat o corelație slabă (*r*=0,35); iar între localizarea trombozei și valorile protrombinei corelație practic nu a existat (*r*=-0,02).

Cu referință la biomarkerii derivați, prezența corelației pozitive cu clasele LET s-a stabilit pentru LMR (*r*=0,15), SII (*r*=0,16), SIRI (*r*=0,27) și AISI (*r*=0,29). Totodată, markerul AFR a corelat negativ cu extinderea anatomică a TVP reflectată prin clasele LET (*r*=-0,18).

Evaluarea comparativă a biomarkerilor de laborator: „lot martor” vs. TVP vs. TVS

Convenționalul „lot martor” a inclus 30 de pacienți cu boală varicoasă necomplicată; bărbați:femei – 1:2. Vârsta subiecților a variat de la 32 ani până la 73 ani, mediana – 62 (IQR 25%-75% 47-66) ani. Boli cronice concomitente au coexistat în 14 (46,66%) cazuri. Valorile comparative ale indicilor de laborator din cadrul celor 3 loturi evaluate în studiu sunt prezentate în tabelul IV.

Tabelul IV. Rezultatele comparării valorilor medii ale diverșilor indici de laborator stabiliți la pacienții din „lotul martor”, lotul TVP și lotul TVS

Criteriu	„Lot martor” (n=30)	TVP (n=30)	P ^{1}	TVS (n=17)	P ^{2}	P ^{3}
Hematocrit (%)	39,69±4,52	38,08±5,1	NS	40,99±3,8	NS	<0,05
Trombocite (x10^9/L)	233,27±77,01	266,86±112,57	NS	213,35±59,74	NS	NS
Leucocite (x10^9/L)	6,66±1,34	9,36±3,6	<0,001	7,15±1,81	NS	<0,05
Limfocite (%)	29,2±17,95	13,4±11,12	<0,001	26,85±17,71	NS	<0,05
Monocite (%)	5,2±2,39	5,87±3,31	NS	7±4,49	NS	NS
VSH (mm/ora)	14,2±6,98	20,83±12,94	<0,05	12,31±8,78	NS	<0,05
Protrombina (%)	88,54±10,85	84,57±17,54	NS	90,41±13,01	NS	NS
Fibrinogen (g/L)	3,68±1,13	4,12±1,06	NS	3,78±1,18	NS	NS
NLR	3,11±3,09	7,55±4,95	<0,001	3,63±2,8	NS	<0,01
PLR	126,9±46,47	131,42±30,82	NS	111,8±9,11	NS	NS
LMR	5,71±4,2	3,27±4,31	<0,05	9,45±20,4	NS	NS
AFR	14,25±4,21	13,88±5,52	NS	15,92±4,39	NS	NS
SII	343,46±36,64	2193,22±2647,2	<0,001	838,51±768,9	<0,001	NS
SIRI	3,68±6,84	3,81±2,34	NS	2,94±4,18	NS	NS
AISI	797,05±1345,26	1136,85±1017,5	NS	700,46±1090,2	NS	NS
HALP	91,98±60,26	44,97±52,04	<0,01	110,37±94,77	NS	NS
P ^{1} – „Lot martor” *vs.* TVP; P ^{2} – „Lot martor” *vs.* TVS; P ^{3} – TVP *vs.* TVS						

Discuții

Cercetările științifice recente au pus în evidență existența unei corelații puternice dintre valorile biomarkerilor derivați din indicii hemogramei și intensitatea răspunsului inflamator/imun; anumiți markeri posedând chiar o valoare prognostică în variate boli infecțioase, oncologice sau autoimune [11, 12]. În tabelul V sunt reflectate unele dintre patologiile pentru care studiile au evidențiat semnificația biomarkerilor derivați evaluați în cadrul cercetării de față.

Tabelul V. Bolile în cadrul cărora dețin semnificație biomarkerii derivați evaluați

Biomarker	Patologii pentru care semnificația indicelui respectiv a fost demonstrată*
NLR	Variate tipuri de neoplazii, pneumonie comunitară, sepsis (valoare predictivă)
PLR	Insuficiență cardiacă acută, boală reumatismală, sepsis, COVID-19
LMR	Ischemie cronică amenințătoare de membre, infarct miocardic, neoplazii
AFR	Variate tipuri de neoplazii, boală coronariană, boală reumatismală
PNI	Variate tipuri de neoplazii, bronhopneumopatie cronică obstructivă
SII	Neoplazii, fractură de femur (predictor al supraviețuirii la vârstnicii operați)
SIRI	Neoplazii, hemoragie intracerebrală spontană (semnificație prognostică)
AISI	Fibroză pulmonară idiopatică
HALP	Variate tipuri de neoplazii, accident vascular cerebral ischemic
* compilație bazată pe sinteza surselor bibliografice: [8, 13, 14, 15, 16]	

Deși hemograma și examenul biochimic al sângelui periferic fac parte din arsenalul investigațiilor de laborator de rutină la majoritatea absolută a pacienților spitalizați, iar biomarkerii derivați pot fi ușor deduși, relevanța acestor indici în trombozele venoase ale extremităților inferioare până la moment este puțin studiată.

Din ceea ce cunoaștem articolul de față este prima lucrare științifică în care sunt prezentate rezultatele evaluării biomarkerilor derivați de laborator la bolnavii cu varicotromboflebită acută. În comparație cu datele corespunzătoare „lotului martor” pacienții cu TVS au prezentat, per ansamblu, valori medii mai elevate ale protrombinei, fibrinogenului, hematocritului, leucocitelor și monocitelor. Noi am identificat, că în cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase valorile hematocritului și leucocitelor au fost semnificativ mai mici în comparație cu indicatorii respectivi în lotul cu TVS ce implică venele safene propriu-zis. Fibrinogenul, la fel, a avut nivel mediu predominant mai elevat în cazurile de tromboză a trunchiurilor venoase superficiale. În mod contrar, biomarkerul AFR a fost veridic mai redus în TVS cu implicarea safenelor; dar și în sublotul cu TVS tip Verrel III comparativ cu Verrel II. Cu referință la ceilalți biomarkeri evaluați – NLR a posedat o valoare medie ceva mai elevată, iar indicele SII a fost semnificativ mai mare în prezența TVS *versus* „lotul martor”.

Poredoš *et al.* au identificat că pe durata fazei acute a TVS se amplifică răspunsul inflamator sistemic și are loc activarea fibrinolizei endogene [2]. Autorii au constatat o elevare semnificativă a valorilor fibrinogenului și PCR la internarea bolnavilor cu TVS în raport cu rezultatele analizelor respective de laborator repetate peste 12 săptămâni. Concentrațiile elevate ale markerilor circulanți ai inflamației corelează negativ cu rata de recanalizare a venelor trombozate.

Evoluția nefavorabilă a TVS pe fondal de tratament inițial conservator în cadrul cercetării de față a survenit preponderent la bolnavii mai vârstnici și semnificativ mai des la bărbați. În același context, valorile medii ale hematocritului în cazurile progresiei trombozei au fost predominant mai elevate. Valori medii mai mari au fost observate în sublotul menționat și pentru leucocite, protrombină, dar și fibrinogen. Invers, biomarkerul AFR a avut, per ansamblu, valori mai inferioare. Rezultatele studiului nostru vin să încurajeze ulterioare testări pe eșantioane mai largi, întru a clarifica semnificația biomarkerilor derivați, îndeosebi a NLR, SII și AFR, în prognozarea evoluției TVS cu selectarea, după caz, a unui abord curativ mai agresiv (administrarea dozelor terapeutice de anticoagulante, extinderea duratei de tratament).

În contrast cu cazurile referite la celelalte două loturi pacienții cu TVP au manifestat un status proinflamator mai exprimat (valori elevate ale markerilor SII, SIRI, AISI), însă un statut nutrițional mai precar (valori mai diminuate ale markerilor AFR și HALP). În raport cu datele corespunzătoare „lotului martor" noi am stabilit valori semnificativ mai elevate ale biomarkerilor derivați NLR și SII, însă veridic mai diminuate ale LMR și HALP în cazurile de TVP.

Potențialul rol al biomarkerilor în estimarea riscului TVP a fost studiat doar în cadrul câtorva cercetări științifice, iar rezultatele publicate sunt contradictorii. Artoni *et al.* nu au identificat o asociere veridică între valorile elevate ale biomarkerilor NLR sau PLR și riscul sporit de parvenire a trombembolismului venos [6]. Analiza retrospectivă, realizată de către Liu *et al.,* a unui material vast de studiu (1179 observații) constituit din pacienți cu fractură de platou tibial în așteptarea intervenției chirurgicale, a demonstrat că indicii NLR, PLR și SII nu se asociază independent cu survenirea TVP preoperatorii [17]. În mod contrar, Küçüker *et al.* au stabilit că pacienții cu TVP (n=134) prezentau valori semnificativ mai superioare ale NLR, dar și ale neutrofilelor, limfocitelor și hematocritului *versus* cele înregistrate în sublotul subiecților fără date imagistice de tromboză în sistemul venos al extremităților inferioare (n=265) [1]. Yao *et al.* au pus în evidență o asociere statistic veridică dintre indicii NLR sau PLR apreciați perioperator și TVP indusă de artroplastia totală de șold/genunchi [18]. În același timp, ambii indici derivați nu au putut prognoza tromboza cu o acuratețe suficientă.

Datele noastre reflectă, că la pacienții cu TVP ilio-cavală valorile medii ale biomarkerilor NLR și PLR au fost predominant mai elevate comparativ cu cazurile de TVP în axul venos femuropopliteu. Aceeași tendință s-a observat pentru SII și AISI. În mod opus, LMR, AFR și PNI au demonstrat valori mai reduse în cazurile trombozei ilio-cavale și ceva mai elevate în cazurile trombozei cu implicarea axului femuropopliteu (LET II-III). Altfel spus, tromboza de-a lungul axului venos profund al extremităților inferioare a manifestat o tendință de afectare a segmentelor mai proximale la pacienții cu alterarea statutului nutrițional și accentuarea răspunsului proinflamator.

În cercetarea de față 20% dintre cazurile de TVP s-au dezvoltat pe fondal de trombocitopenie, iar alte 26,6% observații s-au asociat cu trombocitoză. În mod teoretic, sporirea numărului de trombocite crește riscul trombembolismului venos, iar trombocitopenia – îl diminuează. Totodată, posibilitatea survenirii TVP la bolnavii cu valori ale plachetelor în sânge sub norma fiziologică nu este exclusă. Baelum *et al.* pe un lot constituit din 50 de pacienți cu TVP și trombocitopenie au identificat 3 factori de

risc ai trombozei, comuni de altfel și pentru subiecții cu valori normale a plachetelor: suportarea recentă a unei intervenții chirurgicale, neoplazii concomitente și episod de TVP în antecedente [19]. Autorii conchid totuși, că valorile <50x10^9/L ale trombocitelor în ser reduc semnificativ riscul TVP. De cealaltă parte, trombocitoza reactivă (sporirea numărului de plachete sangvine în absența bolii mieloproliferative cronice) se asociază cu ascensiunea riscului de tromboză venoasă [20]. Corelația menționată nu a fost demonstrată însă constant. Rata complicațiilor trombotice la pacienții cu trombocitoză reactivă constitue 1,6%; ajungând la 4-6% în cazurile coexistenței altor factori de risc (vârsta >65 ani, TVP în anamneză, trauma, neoplazii, intervenții chirurgicale recent suportate și leucocitoza) [21].

Deși nu s-au stabilit diferențe veridice între valorile medii ale trombocitelor corespunzătoare diferitor clase LET, rezultatele noastre sugerează că o cantitate mai sporită de plachete în ser ar putea predispune către o TVP cu localizare mai proximală. Respectiva supoziție necesită însă a fi confirmată suplimentar.

Comparând datele corespunzătoare subloturilor TVS și/sau TVP cu respectivele din „lotul martor” noi am observat o diferență semnificativă pentru leucocite, VSH (ambele cu valori mai elevate în tromboze) și limfocite (mai diminuate în tromboze). Leucocitoza a fost pusă în evidență în 40% din cazuri, iar fibrinogenul a manifestat valori peste limita superioară a normei în tocmai 60% observații de TVP. Hematocritul și protrombina au prezentat medii predominant mai mari în cazurile de TVS *versus* în lipsa trombozei venoase.

Leucocitele, în special neutrofilele, sunt implicate în procesul de creștere a trombului prin recrutarea altor celule cu rol activ în cascada de coagulare, în special la nivel de valve venoase unde fluxul sangvin este încetinit [22]. Mai mult, anume leucocitoza a fost identificată ca și factor independent de risc al TVP la bolnavii cu trombocitoză și nu elevarea propriu-zisă a numărului de plachete [21]. Rata înaltă a leucocitozei, de rând cu accelerarea VSH în aproape 1/4 din cazurile de TVP incluse în studiul nostru se prezintă în confirmarea existenței unei corelații ferme dintre procesul trombotic și cel inflamator [23].

Cercetările anterioare relevă faptul că hematocritul sporit se asociază cu o vâscozitate elevată a sângelui și, în consecință, un risc trombotic crescut; circulația sangvină cerebrală fiind în particular vulnerabilă [21, 24]. În cadrul studiului Tromsø savanții din Norvegia au stabilit, că femeile cu hematocritul ≥42% sunt expuse unui risc ajustat în funcție de vârstă de 1,51 ori mai mare de a dezvolta TVP *versus* doamnele cu hematocritul <39%. În mod similar, bărbații cu hematocritul ≥46% au fost identificați cu un risc de trombembolism venos de 1,54 ori mai sporit *versus* cei cu hematocritul <43% [25]. Mai recent, Folsom *et al.* au constatat că la populația generală de vârstă medie hematocritul elevat se asociază cu un risc pe termen lung mai mare de TVP [26]. Acest fapt este explicat prin amplificarea adeziei trombocitare și a stazei venoase.

Fibrina extravasculară degradează în D-dimeri sub acțiunea enzimelor fibrinolitice locale. Grație masei moleculare mici D-dimerii pot difuza ușor în circuitul sangvin. În mod opus, posedând o masă moleculară elevată fibrinogenul plasmatic nu poate migra dinspre focarele inflamatorii sau neoplazice. Sporirea nivelului fibrinogenului în sânge reprezintă o determinantă pentru activarea coagulării intravasculare. Chiar dacă D-dimerii posedă o valoare predictivă pozitivă foarte redusă pentru trombozele venoase, s-a demonstrat că interpretarea

valorilor acestora de comun cu ale fibrinogenului poate fi utilizată pentru diagnosticul TVP (inclusiv a formei subclinice și postoperatorii) [27].

În cadrul cercetării de față loturile evaluate au fost comparabile după vârstă, gen și rata bolilor concomitente. Indicii de laborator (nivelul fibrinogenului plasmatic și, mai ales, numărul de trombocite) au reflectat un status protrombotic mai exprimat în cazurile de TVP. Atât numărul de leucocite, cât și valoarea medie a VSH au fost semnificativ mai mari în lotul TVP, oglindind astfel modificări cu caracter inflamator mai exprimate la bolnavii respectivi *versus* cazurile de TVS.

Studiul prezent nu este lipsit de unele limitări. În primul rând cercetarea include per ansamblu un număr mic de observații. În cel de-al doilea – evaluarea datelor nu a ținut cont de volumul/lungimea trombozei și nu a inclus analiza multivariațională cu identificarea factorilor (indicilor de laborator) independenți cu valoare diagnostică/predictivă. În cele din urmă, „lotul martor” a fost constituit din pacienți cu boală varicoasă și nu din subiecți sănătoși, iar structura bolilor asociate din cadrul fiecărui lot nu a fost considerată în timpul comparării datelor. Cu toate acestea, lucrarea de față scoate în evidență 3 aspecte ce țin de semnificația indicilor de laborator la bolnavii cu tromboze venoase ale extremităților inferioare. S-a confirmat relevanța unor biomarkeri derivați (în particular a NLR, SII și HALP) la bolnavii cu TVP. S-a observat existența diferențelor statistic semnificative dintre valorile unor indici de laborator (în particular a SII) în TVS *versus* lipsa trombozei venoase. În cele din urmă, a fost identificat potențialul discriminant al unor biomarkeri în funcție de localizarea maselor trombotice atât în cazurile de TVP (în particular AFR, PNI, AISI), cât și în TVS (în particular AFR).

Concluzii

Pacienții cu varicotromboflebită acută sau tromboză venoasă profundă a extremităților inferioare ce implică, sub aspect topografic, diverse segmente anatomice manifestă modificări de laborator de intensitate diferită. Acest fapt, ar trebui să încurajeze ulterioarele studii, pe eșantioane mai largi, pentru a preciza semnificația practică a fiecărui indice/biomarker derivat de laborator în stratificarea riscului survenirii complicațiilor, prognozarea severității evoluției clinice a bolii și a rezultatelor tratamentului; dar și pentru a alege o tactică curativă potrivită pentru fiece bolnav cu TVS/TVP.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non-financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de **Etică** a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, nr.38/40 din 12.02.2018.

Bibliografie

1. Küçüker A, Bayram H, Erçelik HÜ et al. Evaluation of complete blood count parameters as biomarkers for deep venous thrombosis. Sakarya Med J. 2016; 6(2): 94-99.
2. Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik MK. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. Arch Med Sci. 2019; 15(2): 393-401.
3. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. Curr Pharm Des. 2012; 18: 1478-1493.
4. Bhatt M, Braun C, Patel P et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-

analysis of test accuracy. Blood Advances. 2020; 4(7): 1250-1264.
5.Borgel D, Bianchini E, Lasne D, Pascreau T, Saller F. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? Hematology. 2019; 24(1): 742-750.
6.Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018; 24(5): 808-814.
7.Lurie F, Passman M, Meisner M et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020; 8(3): 342-352.
8.Fois AG, Paliogiannis P, Scano V et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. Molecules. 2020; 25: 5725 (1-13).
9.Verrel F, Ruppert V, Spengel FA, Steckmeier B. Stadiengerechtes Therapiekonzept bei aszendierender Varikophlebitis [Stage-adapted therapy concept in ascending thrombophlebitis]. Zentralbl Chir. 2001; 126(7): 531-536.
10. Arnoldussen CW, Wittens CH. An imaging approach to deep vein thrombosis and the lower extremity thrombosis classification. Phlebology. 2012; 27(Suppl 1): 143-148.
11. Hu B, Yang X-R, Xu Y et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014; 20(23): 6212-6222.
12. Forrest EH, Storey N, Sinha R, Atkinson SR, Hayes PC. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to corticosteroids and is associated with infection and renal dysfunction in alcoholic hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 50(4): 442-453.
13. Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. Bratisl Lek Listy. 2017; 118(9): 513-516.
14. Gary T, Pichler M, Belaj K et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. Int J Clin Pract. 2014; 68: 1483-1487.
15. Zinellu A, Paliogiannis P, Sotgiu E et al. Blood cell count derived inflammation indexes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Lung. 2020; 198(5): 821-827.
16. Tian M, Li Y, Wang X et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is associated with poor outcome of acute ischemic stroke. Front Neurol. 2021; 11: 610318.
17. Liu D, Zhu Y, Chen W et al. Relationship between the inflammation/immune indexes and deep venous thrombosis (DVT) incidence rate following tibial plateau fractures. J Orthop Surg Res. 2020; 15: 241.
18. Yao C, Zhang Z, Yao Y, Xu X, Jiang Q, Shi D. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: a retrospective study. J Orthop Surg Res. 2018; 13: 40.
19. Baelum JK, Moe EE, Nybo M, Vinholt PJ. Venous thromboembolism in patients with thrombocytopenia: risk factors, treatment, and outcome. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23(4): 345-350.
20. Ho KM, Yip CB, Duff O. Reactive thrombocytosis and risk of subsequent venous thromboembolism: a cohort study. J Thromb Haemost. 2012; 10(9): 1768-1774.

21. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. Thrombosis. 2011; 2011: 536062.
22. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The emerging role of NETs in venous thrombosis and immunothrombosis. Front Immunol. 2016; 7: 1-8.
23. Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism. Front Pediatr. 2018; 6: 142.
24. Kwaan HC, Wang J. Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2003; 29(5): 451-458.
25. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. Haematologica. 2010; 95(2): 270-275.
26. Folsom AR, Wang W, Parikh R, Lutsey PL, Beckman JD, Cushman M. Hematocrit and incidence of venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4: 422-428.
27. Lin C, Chen Y, Chen B, Zheng K, Luo X, Lin F. D-Dimer combined with fibrinogen predicts the risk of venous thrombosis in fracture patients. Emergency Medicine International. 2020; Article ID 1930405, 7 pages.